Médicaments psychotropes chez l'enfant : règles de prescription et tolérance

Dr Anne François
HUDERF

Introduction

- Tenir compte de l'influence des psychotropes sur un cerveau en développement
- Manque de données sur la cinétique et sur la dynamique pharmacologique des psychotropes chez l'enfant – problèmes éthiques
- Extrapolation à partir des données adultes n'est probablement pas valable avant l'adolescence
- L'efficacité des psychotropes n'a pas toujours été démontrée dans les études en double aveugle
- L'effet placebo est plus important chez les enfants, le taux de réponse ne dépasse pas les 70%

Introduction

- La prescription ne se fait qu'à l'issue d'une démarche diagnostique et clinique prenant en compte l'intensité symptomatique et ses retentissements sur la vie quotidienne

- Approche intégrative qui prend en compte la complexité développementale, l'influence environnementale et le coût/bénéfice par rapport aux effets secondaires

Introduction

- Très peu de médicaments disposent d'une indication officielle de prescription
- Médicaments approuvés par un processus d'ancienneté qui ne reposent pas sur des études contrôlées méthodologiquement
- Prescription « hors label », la responsabilité du médecin prescripteur est pleinement engagée
- Nombreux problèmes d'observance et de compliance, qui n'impliquent pas que le patient mais aussi les parents
- Les prescriptions médicamenteuses sont dotées d'effets subjectifs qui s'inscrivent dans un contexte relationnel

Les antipsychotiques

Indications

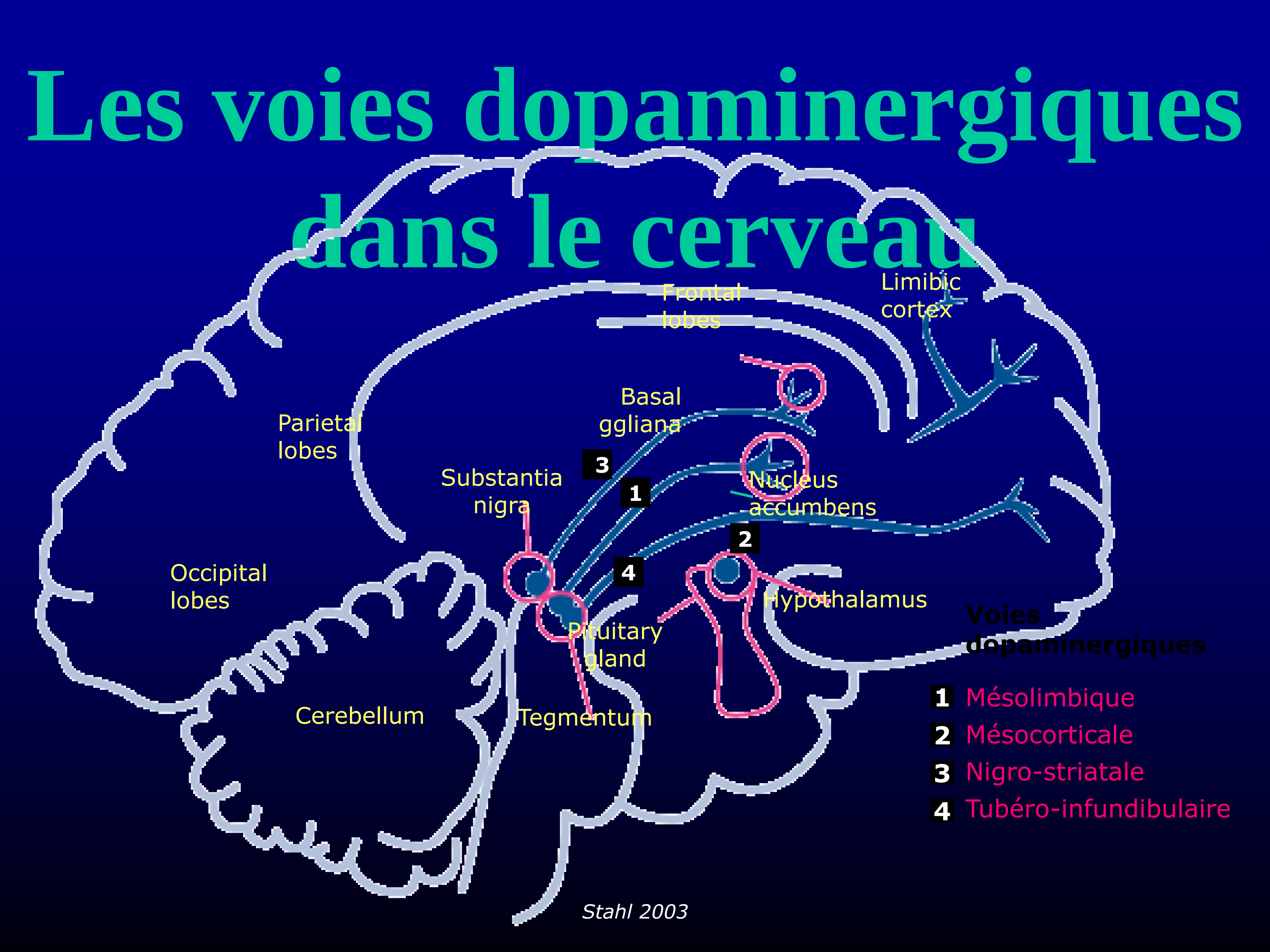
- **Troubles psychotiques**
- **Troubles envahissants du développement**
- **Troubles des conduites (agressivité, impulsivité)**
- **Traitement et prévention des épisodes maniaques /mixtes dans le trouble bipolaire chez les adolescents**
- **Tics**
- **Agressivité chez les enfants présentant une déficience mentale**

Les antipsychotiques

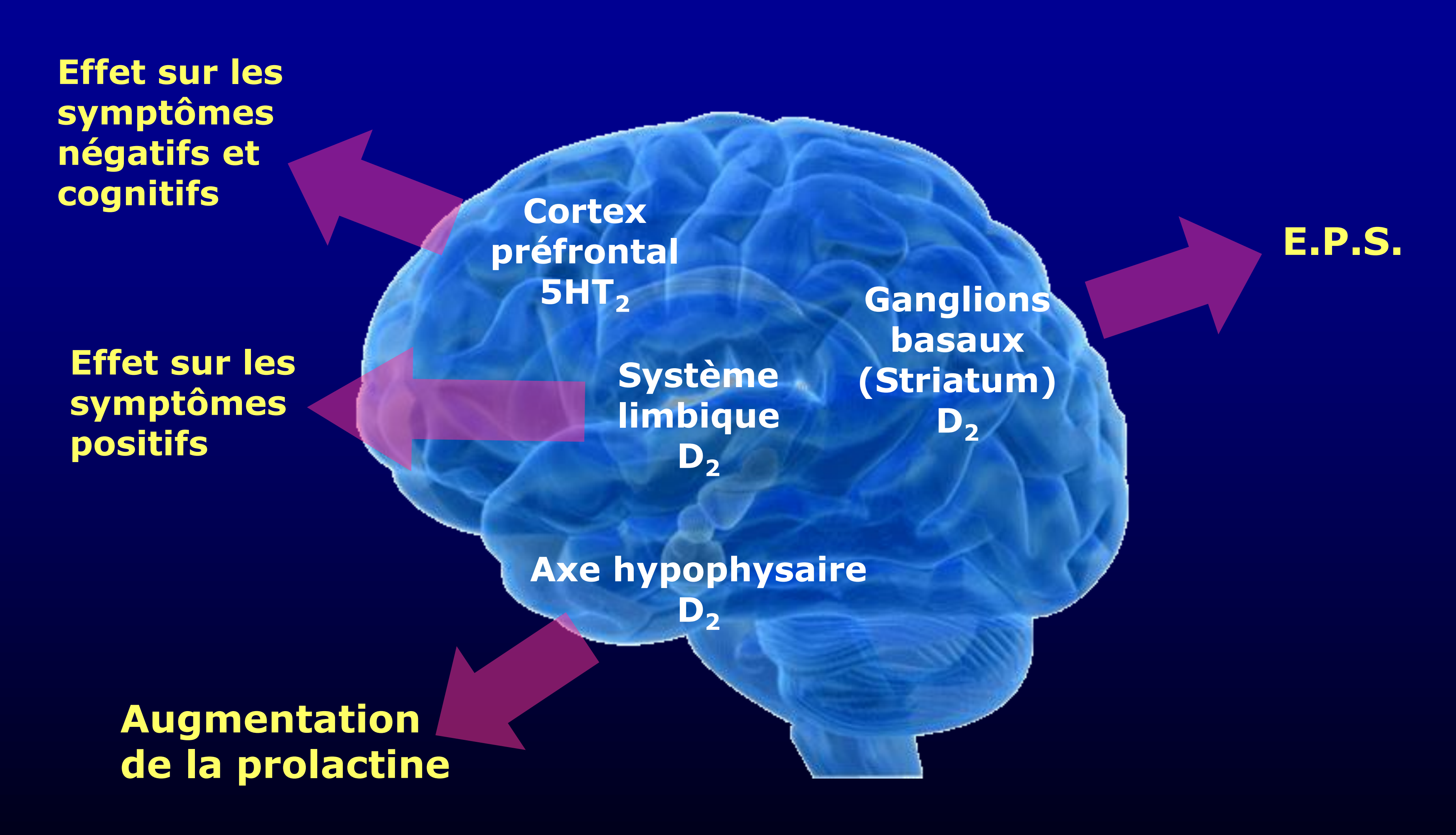
Mode d'action et Dosage

- Antagonistes des récepteurs dopaminergiques, mais aussi alpha-1-adrénergique, antihistaminique et sérotoninergique selon les produits
- Administration orale graduelle
- Fractionnée en 3-4 prises quotidiennes au début
- En deux prises dès que la dose optimale est trouvée
- Dose thérapeutique pendant 3-6 sem avant d'évaluer l'effet

Les voies dopaminergiques dans le cerveau



Effets pharmacologiques du blocage des récepteurs D_2 et $5HT_2$ par les antipsychotiques atypiques



Les antipsychotiques

Contre-indication

- **Troubles de la conscience**
- **Epilepsie : CI relative car diminution du seuil des convulsions**
- **Porphyrie**
- **Préexistence d’un allongement de l’espace QT ou d’une arythmie ventriculaire**
- **Hypersensibilité au produit**
- **Antécédent d’agranulocytose toxique**

Les antipsychotiques

Effets secondaires

- Effets anticholinergiques : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accomodation
- Trouble cognitif (mémoire à court terme, planification, compétences verbales)
- Sédation, somnolence diurne
- Effets secondaires extra-pyramidaux
  - La dystonie aigue (4 j) et tardive (12 à 34%)
  - L'akathisie
  - Le syndrome malin des neuroleptiques

Les antipsychotiques

Effets secondaires

- Effets neuroendocriniens : hyperprolactinémie, associée à une galactorrhée et/ou une aménorrhée
- Trouble de la fonction érectile
- Prise de poids
- Effets hématologiques : agranulocytose, modification du profil glycémique et lipidique
- Photosensibilisation et rash allergique
- Effets cardiotoxiques : allongement de l'espace QT

Les antipsychotiques

Règles de surveillance

- Avant traitement : examen somatique avec Poids, Taille, RC, TA, mouvements anormaux, formule sanguine avec enzymes hépatiques et profil glycémique et lipidique. Un ECG et un dosage initial des CPK est également recommandé.

- Sous traitement : surveillance des mouvements anormaux, TA, RC, Poids, Taille, formule sanguine tous les six mois. Un ECG devrait accompagner toute modification de posologie

Les antipsychotiques

Préparations : Les phénothiazines

- La thioridazine (Melleril®) : 0,5 mg/kg/j-2mg/kg/j
  - agitation psychomotrice
  - peu d'effets extrapyramidaux
  - calmant et anxiolytique
- Le Lévomépromazine (Nozinan®) 0,5 – 2mg/kg/j
  - effet anxiolytique recherché
  - existe en solution
- Le prothipendyl (Dominal®) 40-80 mg/j
  - trouble du comportement avec agressivité

Les antipsychotiques

Préparations : Les butyrophénones

- L'halopéridol (Haldol®) : 0,05 mg/kg/j-0,15 mg/kg/j
  - Psychoses, autisme, TC
  - Bcp d'effets extrapyramidaux
  - Effets cognitifs importants
- Le Pipampérone (Dipipéron®) 0,5 – 2mg/kg/j
  - Effet régulateur des impulsions et de l'agressivité
  - 2 doses dont la plus forte le soir (5-10 gttes)

Les antipsychotiques

Préparations : Les butyrophénones

- **Le droperidol (DHB®) :**

  Ampoule de 2,5 mg/ml ou 5 mg/2ml

  Voie intramusculaire ou buccale

  Indiqué dans les agitations clastiques

- **Le benpéridol (Frenactil®) :**

  1ml = 20gttes

  posologie : 0,5 à 3 mg/j en 3 prises

  Indiqué chez les grands ados délinquants sexuels

Les antipsychotiques

Préparations ***: Les Diphénilpipéridines***

- **Le Pimozide (Orap®) : 0,1 mg/kg/j- 0,2mg/kg/j**

  Gilles de la Tourette

  peu de données chez les moins de 12 ans

  2 doses recommandées (co 1 mg)

  risque de cardiotoxicité accrue

  surveillance régulière ECG- K°

Les antipsychotiques

Préparations : Les atypiques

- La rispéridone (Risperdal®) : 0,02 – 0,06 mg/kg/j

  Co de 1, 2, 3, 4 mg, forme à dissolution rapide de 1 et 2 mg (Instasovl®) et solution orale

  Seul à avoir l'indication pour les > 5 ans

  Aussi efficace que l'Haldol mais avec moins d'effets secondaires cognitifs

  Dans les TED, il semble améliorer l'agressivité, l'hyperactivité et la labilité de l'humeur

  Amélioration des TC chez les adolescents

  Effets thérapeutiques sur les Tics, Gilles de la Tourette, trichotillomanie, bégaiement, angoisse de séparation, trouble bipolaire de l'adolescent

  Eviter l'association avec la carbamazépine

Les antipsychotiques

Préparations* : *Les atypiques

- **La palipéridone (Invega®)**

  Co de 3, 6 ou 9 mg, co à libération prolongée

  Posologie adulte : 3 à 12 mg/j en 1 prise

  Evite les variations trop importantes des taux plasmatiques

  Diminution des effets secondaires : sédation iatrogène, prise de poids (?)

Les antipsychotiques

Préparations : Les atypiques

- **L'olanzapine (Zyprexa®) : 2,5 – 15 mg/j**
  - Co de 5, 7.5, 10 mg
  - Indication dans les décompensations psychotiques aiguës, les TED, prévention des rechutes maniaques/mixtes dans le tr. bipolaire de l'adolescent
  - Dosage unique le soir recommandée
  - Prise de poids importante (7-8 kg)
  - Modification possible du profil glycémique et lipidique
- **L'olanzapine ss forme fondante (Zyprexa Velotab®)**
  - Co de 5 et 10 mg

Les antipsychotiques

***Préparations* : Les atypiques**

- **La quiétapine (Séroquel®) : 1,5 – 5 mg/Kg/j**

  Co de 25, 100, 200 et 300 mg

  Indication dans les décompensations psychotiques aiguës, les TED, prévention épisodes maniaques/mixtes dans les tr. bipolaires chez l'adolescent

  1 à 2 prises /j avec dose max le soir

  Les faibles conditionnements ne sont pas remboursés

- **La quiétapine sous forme retard (Seroquel XR®)**

  Co 50, 200, 300, 400 mg

Les antipsychotiques

Préparations ***: Les atypiques***

- **L'aripiprazole (Abilify®) :**

  Co de 10, 15 et 30 mg

  Indications reconnues seulement > 18 ans

  Profil intéressant car seul agoniste dopaminergique partiel sans action adrénergique ni histaminique

  Commencer par petit dosage car risque d'irritabilité, d'insomnie, akathisie, tremblement

  Dosage : 2 mg pour < 25kg

  2,5-5 mg pour 25-50 kg

Les antipsychotiques

Préparations* : *Les atypiques

- **L'amisulpride (Solian®) :**

  Co de 50, 100, 200 et 400 mg, solution orale

  Indications reconnues seulement > 18 ans

  Effets secondaires classiques des atypiques

  Dosage : 1mg de Risperdal® = 100 mg de Solian®

Les antidépresseurs

En Belgique, aucun antidépresseur n’est enregistré pour le traitement de la dépression chez les enfants et chez les adolescents.

Certains antidépresseurs ont fait l’objet d’études dans cette tranche d’âge, mais pour aucun d’entre eux une efficacité n’a été suffisamment démontrée.

De plus, certaines études montrent un risque accru de tendances suicidaires et d’automutilation, et d’après la *Food and Drug Administration* américaine, un tel risque ne peut être exclu pour aucun antidépresseur.

Les antidépresseurs

La décision d'instaurer un antidépresseur chez un enfant ou un adolescent doit être prise par un médecin expérimenté dans ce domaine, après avoir mis en balance les risques et les avantages éventuels mais non prouvés.

Le traitement nécessite un suivi et une évaluation continus, et doit être associé à une prise en charge psychothérapeutique.

Les antidépresseurs

Au cours de l'année 2003, des avertissements concernant l'emploi des antidépresseurs paroxétine (Seroxat®) et venlafaxine (Efexor®) chez les enfants et les adolescents ont été émis en Grande-Bretagne, au Canada et aux Etats-Unis.

Les antidépresseurs

Rappel des indications

- Le trouble dépressif
- Le trouble obsessionnel-compulsif et autres troubles anxieux
- L'ADHD
- L'énurésie

Les antidépresseurs

Les tricycliques : *indications et règles de prescription*

- Action sur la dépression de l'enfant n'a pas été démontrée
- 60% d'efficacité dans l'énurésie fonctionnelle
- Biodisponibilité différente chez l'enfant avec nécessité de fractionner les doses
- Doses de 1-5 mg/kg/j
- Surveillance du taux plasmatique 1x/sem
- Action optimale après 3 semaines

Les antidépresseurs

Les tricycliques : contre-indications

- Réactions d'hypersensibilisation
- Traitement par IMAO
- Grossesse
- Précautions particulières :
  - anomalies de la conduction cardiaque
  - épilepsie mal équilibrée
  - diabète de type 1
  - terrain sensible aux effets anticholinergiques
  - dysfonctionnement thyroïdien

Les antidépresseurs

Les tricycliques : effets secondaires

- Effets anticholinergiques centraux : somnolence et asthénie pendant 2-3 sem
- Effets anticholinergiques périphériques : sécheresse de la bouche, constipation
- Retentissement cardiovasculaire : hypoT orthostatique, augmentation de l'intervalle PR et du complexe QRS
- Tics et tremblements
- Incoordinations motrices
- Rash allergique et photosensibilisation

Les antidépresseurs

Les tricycliques* : *effets II potentiellement graves

- **Confusion mentale due à une toxicité anticholinergique**
- **Psychose aiguë et manie induite**
- **Crises d'épilepsie par abaissement du seuil épileptogène**
- **Effets cardiotoxiques (syndrome du QT long)**
- **Surdosage : fort potentiel létal par arythmie, collapsus, crises E, arrêt respiratoire**

Les antidépresseurs

Les tricycliques : règles de surveillance

- Avant traitement : poids, taille, TA, RC, mouvements anormaux, ECG, atcd familiaux de tr. du rythme ou de mort subite, fonction hépatique, contraception
- Sous traitement : RC, TA, poids, taille, ECG tous les trois mois
- Prudence en cas d'associations médicamenteuses

Les antidépresseurs

Les tricycliques :

JAMAIS PLUS EN PREMIERE INTENTION!!!

- **Imipramine (Tofranil®) : 1-5 mg/kg/j**
- **Clomipramine (Anafranil®) : 0,25 –2 mg/kg/j**
- **Amitryptiline (Tryptizol®) : 1-5 mg/kg/j**
- **Nortryptiline (Nortrilen®) : 1-2 mg/kg/j**
- **Désipramine (Pertofran®) : 0,5-1 mg/kg/j**

Les antidépresseurs

Les SSRI : *pharmacocinétique et indications*

- Résorption digestive rapide et complète
- Métabolisme hépatique important par le système enzymatique du cytochrome P450
- Elimination urinaire
- Indications :

  trouble dépressif de l'enfant et de l'adolescent avec une efficacité supérieure au placébo

  troubles anxieux

  troubles alimentaires (controversé à long terme)

Les antidépresseurs

Les SSRI ***: règles de prescription***

- Les doses les plus faibles doivent être utilisées
- Dans le trouble dépressif, des doses journalières de 10-20 mg (25-50 mg pour la sertraline) sont recommandées
- Dans les troubles anxieux et les troubles alimentaires, les dosages préconisés sont plus élevés : 20 à 80 mg /j (200 mg pour la sertraline)
- Doses efficaces doivent être maintenues pendant min 6 – 12 mois. Un arrêt progressif est recommandé
- Surveillance : Poids, taille, TA, RC, fct hépatiques

Les antidépresseurs

Les SSRI* : *effets secondaires

- Relativement bien tolérés, attention aux associations médicamenteuses qui touchent le P450
- Cas récents de problèmes cardiaques chez l'adulte
- Troubles gastro-intestinaux dans 30% des cas
- Bouche sèche (40% des cas)
- Perte de poids et anorexie (5% du poids corporel)
- Irritabilité et insomnie dans 20-40%
- Impatience motrice et akathisie
- Céphalées

Les antidépresseurs

Les SSRI* : *effets secondaires occasionnels

- **Sensation subjective d'excitation pouvant aller jusqu'à une manie induite**
- **Rash et réactions allergiques**
- **Crises d'épilepsie**
- **Chute transitoire des cheveux**
- **Le syndrome sérotoninergique (confusion, agitation, anomalies tensionnelles, hyperthermie, myoclonies, tremblements, rigidité…)**
- **Risque hémorragique en cas de trouble de l'hémostase et traitement par AINS ou Ac. salicylique**

Les antidépresseurs

Les SSRI :

Fluoxétine (Prozac®) : 5-10 mg/j

Sertraline (Serlain) : 25-50 mg/j

Fluvoxamine (Floxyfral®) : 3 mg/kg/j

Paroxétine (Seroxat®) : 10-20 mg/j

Citalopram (Cipramil, Sipralexa®) : 10-20 mg/j

Les antidépresseurs

Autres :

- **La venlafaxine (Efexor®)**

  Inhibe le recaptage de la sérotonine, de la noradrénaline et à moindre degré de la dopamine

  Tr. Dépressif et anxieux

- **La miansérine (Lérivon®)**

  Dosage de 1 mg/kg/j

  Tr. Dépressif et du sommeil

- **La trazodone (Trazolan®)**

  Dosage de 1 mg/kg/j

  Tr. Dépressif et du sommeil

- **La mirtazapine (Rémergon®)**

  Dosage de 15 à 30 mg/j

Les thymorégulateurs

Molécules

- Le lithium (Maniprex®)
- La carbamazépine (Tégrétol®)
- L'acide valproïque (Dépakine®)
- La lamotrigine (Lamictal®, Lambipol®)

Indications

Traitement curatif des épisodes maniaques/mixtes du tr. bipolaire : efficacité des 4 molécules en étude ouverte, le Lithium restant le mieux documenté

Trouble explosif intermittent chez l'enfant pour le lithium

La Lamotrigine : prévention des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires

Les thymorégulateurs

Règles de prescription

- **Le lithium (Maniprex®)** Dosage plasmatique

  surveillance ionogramme, fonction rénale, thyroïdienne, ECG

- **La carbamazépine (Tégrétol®)** 10-20 mg/kg/j

  surveillance des taux sanguins, formule sanguine et hépatique

  ! à l'interaction avec certains neuroleptiques

- **L'acide valproïque (Dépakine®)** 30 mg/kg/j

  contrôle des fonctions hépatiques et plaquettaires

- **La lamotrigine (Lamictal®, Lambipol®)** dosage palsmatique – Starter Pack à 25 mg

  risque le plus grave: rash allergique, syndrome de Lyell

Les anxiolytiques et hypnotiques

Molécules utilisées

- Les benzodiazépines
- Les neuroleptiques sédatifs
- Les antihistaminiques
- Les ß-bloquants

Les anxiolytiques et hypnotiques

Les benzodiazépines

- Seul le Diazépam (Valium®) a été étudié chez l'enfant
- Dosage : 0,1–0,5 mg/kg/j
- Indications reconnues : épilepsie, terreurs nocturnes et somnanbulisme, narcose préopératoire
- Les SSRI sont préférés dans les troubles anxieux
- Effets paradoxaux d'hyperexcitabilité, de déshinhibition, d'agressivité sont fréquemment rapportés, surtout pour les enfants < 4 ans

Les anxiolytiques et hypnotiques

Les benzodiazépines

Indication de doses :

- Prazépam (Lysanxia®) : 1mg/kg/j
- Alprazolam (Xanax®) : 0,25-2 mg/kg/j
- Lorazépam (Temesta®) : 0,25-3mg/kg/j

Les anxiolytiques et hypnotiques

Les antihistaminiques

- **Hydroxyzine (Atarax®)**
  - Délai d'action bref (< 30 min) et durée d'action de 6h
  - Peu d'effets secondaires, anticholinergiques
- **Alimémazine (Théralène®) – Prométhazine (Phénergan®)**
  - Effets secondaires des neuroleptiques
  - Délais d'action assez court

Les anxiolytiques et hypnotiques

Autres

- **Zolpidem (Stilnoct®) – Zaléplone (Sonata®)**

  pas d'étude chez l'enfant et l'adolescent

- **Sedinal® - Sedanxio®**

  médication à base de plante

  recommandé en cas d'anxiété modérée et de tr. d'endormissement chez le jeune enfant

- **Circadin®**

  Co de 2 mg de mélatonine

Les psychostimulants

Molécules utilisées

- Méthylphénidate
- Dextroamphétamine
- Pémoline
- Atomoxétine
- Antidépresseurs tricycliques
- Antihypertenseurs centraux
- Autres

Les psychostimulants

Pharmacocinétique du Méthylphénidate

- **Dérivé amphétaminique qui augmente la concentration de Dopamine et de Noradrénaline dans la fente synaptique**
- **Pic plasmatique après 2h, peu de corrélation avec la réponse thérapeutique et les effets secondaires**
- **Effet rapide (30-45 min après la prise) de brève durée (4-6 heures)**

Les psychostimulants

Rappel des indications

- ADHD / TDAH à partir de 6 ans
- Taux de réponse autour de 70-80%
- TOP associé avec le TDAH
- Narcolepsie
- Hypersomnie idiopathique

Les psychostimulants

Contre-indications

- Affections cardiovasculaires sévères
- Hyperthyroïdie
- Manifestations psychotiques
- Association avec un IMAO
- Glaucome
- Grossesse et allaitement

Les psychostimulants

Précautions d'emploi

- Epilepsie
- Retard de croissance
- Tics
- Maladie de Gilles de la Tourette

Règles de prescription du Méthylphénidate

- Commencer par une petite dose (5 à 10 mg matin)
- Efficacité sur les symptômes pendant la matinée évaluable après 1 semaine, mais souvent dès la première prise
- Si réponse positive, nécessité souvent d 'une 2ème prise à midi (pfs 3ème) - 0,5 à 1 mg/kg/j
- Méthylphénidate à action prolongée : commencer par dose la plus faible

Formes de délivrance du Méthylphénidate

- **Rilatine®**

  comprimé sécable de 10 mg

  remboursée depuis le 01/09/2004 sur accord du médecin conseil
- **Rilatine MR®**

  capsule non sécable de 20, 30 et 40 mg

  également remboursée sur avis du médecin-conseil après 6 mois traitement par Rilatine®
- **Concerta®**

  capsule non sécable de 18, 27, 36 et 54 mg

Effets indésirables

Evénement indésirable*	Methylphenidate (*n* = 106)	Placebo (*n* = 99)
Maux de tête	14%	10%
Maux d'estomac	7%	1%
Vomissements	4%	3%
Perte de l'appétit	4%	0%
Vertige	2%	0%
Insomnie	4%	1%
Infection du tractus respiratoire supérieur	8%	5%
Augmentation de la toux	4%	2%
Pharyngite	4%	3%
Sinusite	3%	0%

Autres médicaments utilisés dans l'ADHD

Atomoxétine **(Strattera®)**

- inhibe la recapture de la norépinéphrine
- indication dans l'ADHD avec tr. anxieux/dépressif et trouble du sommeil
- effets thérapeutiques positifs à 12 mois
- résultats controversés à plus long terme
- attention aux risques suicidaires
- contrôle des enzymes hépatiques

Autres médicaments utilisés dans l'ADHD

Règles de prescription **(Strattera®)**

- Starter pack délivré par la firme (Lilly)
- Co de 5, 10, 18, 25, 40, 60 et 80 mg
- Toujours pas de remboursement, budget de +/- 90€/mois
- Dosage :
  - Enfant < 70 kg : 0.5 mg/kg pdt 7 jours, puis augmentation progressive par palier de 15 jours pour atteindre dose de 1.2 mg/kg/j
  - Adolescent > 70 kg : Dose initiale de 40 mg/j pdt min 7 jours. Dose maximale de 80 à 100 mg/j

Autres médicaments utilisés dans l'ADHD

Antidépresseurs tricycliques

Imipramine, Désipramine (Tofranil®, Pertofran®)

La désipramine (sans indication de dose) a été étudiée dans 5 études (n = 167) d'une durée de 1 à 6 sem. L'imipramine a été étudiée dans 3 études (n = 50) d'une durée de 1 à 4 sem.

Amélioration sur la triade symptômatique de l'ADHD a été rapportée

Autres médicaments utilisés dans l'ADHD

Antihypertenseurs centraux

Clonidine, Guanfacine (Catapressan®, Estulic®)

Pas une prescription de routine!!!

Effets secondaires : sécheresse de la bouche, sédation, bradycardie, hypertension rebond à l'arrêt du traitement…

Efficacité controversée à court terme (4-12 sem)

Autres médicaments utilisés dans l'ADHD

Bupropion

Zyban®

inhibiteur du recaptage de la noradrénaline et de la dopamine

aucune étude chez l'enfant, encourageant chez l'adolescent

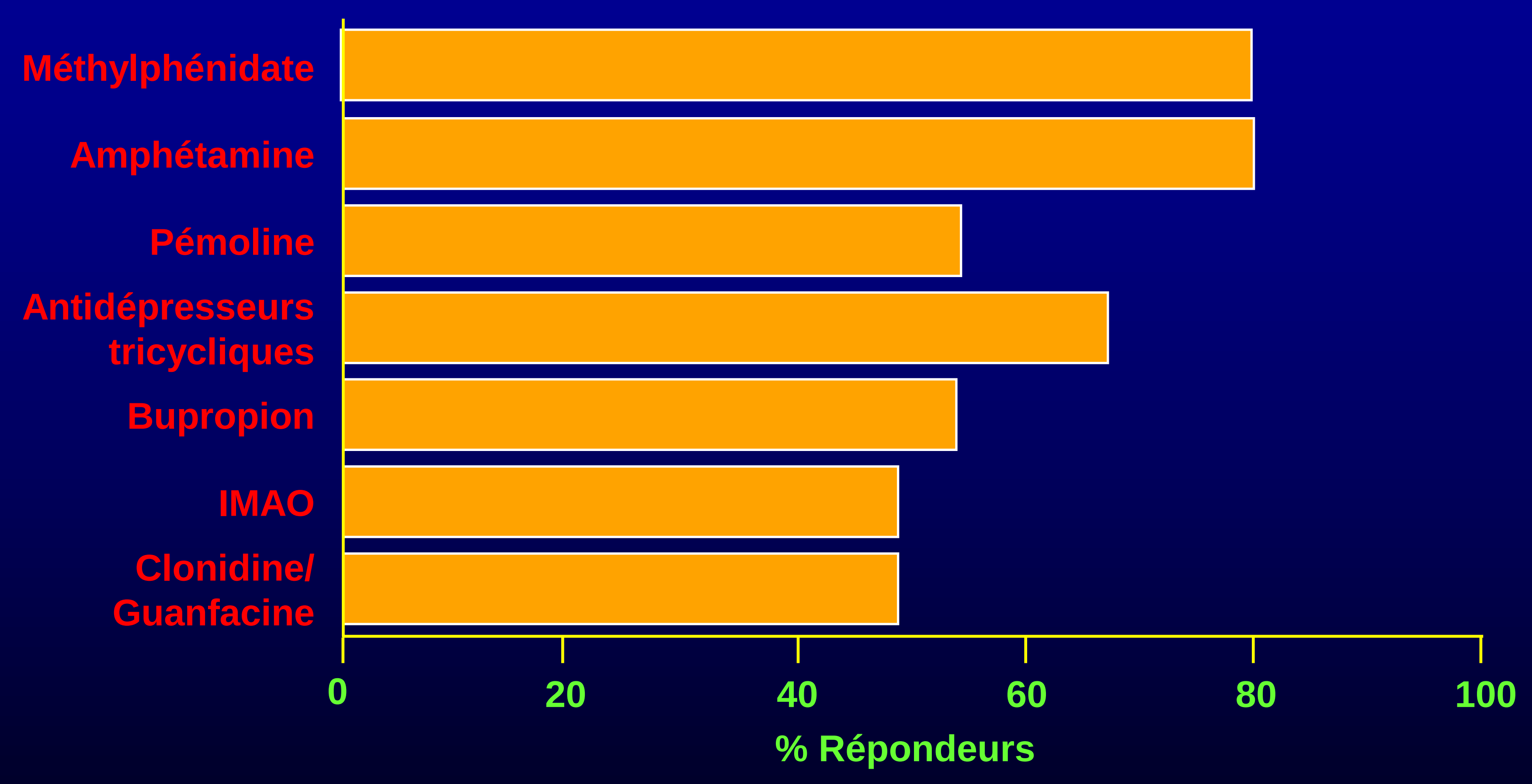
Modafinil

Provigyl®

Stimulant central utilisé dans la narcolepsie

Pas d'effet sur les symptômes de l'ADHD

Pharmacothérapie de l'ADHD– Taux de réponse



Wilens TE, Spencer TJ. Presented at Massachusetts General Hospital's Child and Adolescent Psychopharmacology Meeting, March 10-12, 2000, Boston, MA.

Conclusions

La prescription de tout psychotrope chez l'enfant et l'adolescent implique de la part du prescripteur de poser un diagnostic précis

- entité nosographique
- facteurs psycho-dynamiques
- facteurs familiaux
- socio-culturels

Problèmes des outils diagnostiques, validés en français, disponibles en pédopsychiatrie

Le traitement médicamenteux est un traitement symptomatique qui doit toujours être complété par une prise en charge psychothérapeutique ou psycho-éducative